

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>6 位(全 14 薬剤 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ホリナートカルシウム注射剤(別名;ロイコボリンカルシウム注射剤)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ロイコボリン注 3mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 当該学会は、血液に関する研究の進展と知識の普及を図り、もって学術の発展に寄与することを目的としているおり、造血幹細胞移植は血液疾患の治療の重要な選択肢であるため。</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>造血細胞移植後 GVHD 予防療法における短期間メソトレキセート(short course MTX)の毒性軽減</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目, 及び 11 日目に投与される MTX に対して, ロイコボリン(Lv)として MTX と同量(1:1)をそれぞれ, 1 日目, 3 日目には MTX 投与後 12 時間より 6 時間おきに 3 回, 及び 6 日目, 11 日目には MTX 投与後 24 時間より 6 時間おきに 3 回投与.</p>

	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>GVHD 予防における MTX は CyA との併用療法により国内外で標準的に使用されている。しかし、これによる口腔粘膜障害(口内炎)や肝機能障害は疼痛、摂食が不可能になるといった患者 QOL の低下に関わると共に、易感染性の増強や移植療法上重要な他剤の使用に大きな影響を与える為、その回避は安全かつ有効に移植療法を遂行していく上で非常に重要である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>	
<p>備考</p>		

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名(企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>英国</p>	<p>販売名(企業名)</p>	<p>承認なし</p>	

		名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独 国	販売名(企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏 国	販売名(企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加 国	販売名(企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪 国	販売名(企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独 国 <input type="checkbox"/> 仏 国 <input type="checkbox"/> 加 国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪 州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)		
米 国	ガイドライン名	該当資料なし	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に		

		関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	該当資料なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
		ガイドライン名	該当資料なし
	独国	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
		仏国	ガイドライン名
効能・効果 (または効能・効果に関連のある			

		記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に 関連のある 記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン 名	該当資料なし
		効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に 関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	該当資料なし
		効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に 関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Ovid MEDLINE にて検索

2) 'Leucovorin/' and 'Methotrexate/' and 'Graft versus host disease/'
 'Leucovorin/' and 'Methotrexate/' and 'Bone marrow transplantation or Hematopoietic stem cell transplantation'
 'Stomatitis/pc' and 'MTX/'
 'Methotrexate/ae' and 'Leucovorin'

上記検索式で検索, 及び Limit; clinical trial, review, practice guideline, meta analysis にて検索

3) MTX は DHFR の阻害により dTMP, プリン核酸, 及び蛋白合成を抑制し, 細胞分裂, 及び増殖に対して抑制的に働く(Figure; 参考文献(1)より抜粋). 抗悪性腫瘍薬としては高用量で用い, その他, 慢性関節リウマチ(RA)や乾癬といった非腫瘍性疾患に対しては免疫抑制薬, 及び抗炎症薬として低用量(~30mg/m²)で用い, 実臨床でのコンセンサスを得ている(1,2).

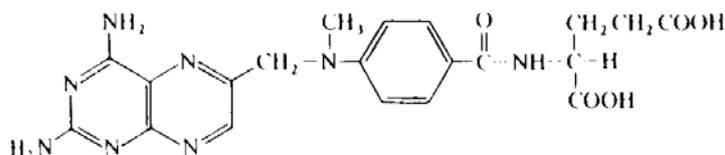
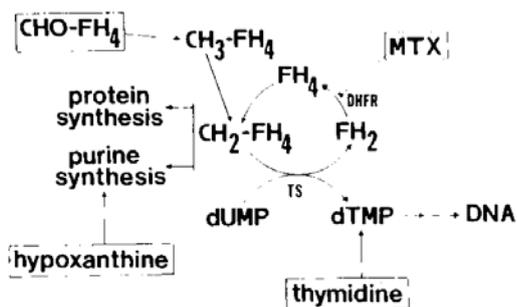


FIG. 1. A: Chemical structure of methotrexate.



4) しかし, 消化器毒性, 口内炎, 肝機能障害といった有害作用も同時に問題となり, HSCT 後 GVHD 予防目的に使用された場合, 非使用群との比較において口腔内の疼痛, 及び高カロリー輸液の使用期間が有意に高度・長期であったことも報告されている(3,4). 造血細胞移植後 GVHD 予防において, MTX とシクロスポリン, 又はタクロリムスとの併用療法は国内外においてコンセンサスを得ている(5,6).

5) ロイコボリン(Lv)は主な tetrahydrofolate(FH4)の誘導体である CH3-FH4 の補充により, MTX の有害作用を回避する役割を担う(1). RA に対して用いられる MTX

の有害作用軽減目的において、その有用性が示されている(7,8).

6) 移植後 GVHD 予防における MTX の毒性軽減目的に投与される Lv/葉酸(FA)に関する比較試験を以下に示す.

① Nevill 等(9)は血縁ドナーからの BMT 施行患者(n=32)を Lv 使用群, historical control として過去の血縁 BMT 患者のデータ(n=50)を Lv 非使用群とし, Lv 投与による口内炎, 肝機能障害, 生着を outcome とした前向き比較試験を行った. また, 同時に MTX 後 24-48 時間における MTX 血中濃度を定量し, 評価に加えた. 移植後, MTX は $15\text{mg}/\text{m}^2$ (days 1), $10\text{mg}/\text{m}^2$ (days 3, 6, 11) で投与され, Lv は MTX と同量(1:1)を days 1, 3 は MTX 投与後 12 時間より 6 時間おきに 3 回, days 6, 11 は MTX 投与後 24 時間より 6 時間おきに 8 回投与された. Lv 群の 84% (27/32)の患者で全ての MTX が完遂した.

ITT 解析により, Lv 群で grade2-4 の口内炎, 肝機能障害, 及び TPN 使用率が有意に低い事が確認された. また, 全身抗菌薬の使用期間, grade2-4 の aGVHD 発症率, 入院期間, 及び event free survival は同等であった. また, Lv 群 32 例より得られた MTX 血中濃度 24-48 は, 229 検体中, 68%(155/224)は検出限界以下で, 高い値を示したのはわずか 2%(5/229)であった.

32 例と少数例, historical control との比較であり, TBI を用いた前処置が両群で (Lv 群 13% vs control 群 20%)と少数であったが, 患者背景として血縁間, BMT, 及び前処置の放射線化学療法に有意な差は見られず, ITT 解析により評価されており, 更に MTX の血中濃度評価による安全性の確認も行われていることから, MTX 後の Lv 投与の有用性が示されたと考えられる.

② Sugita 等(10)は GVHD 予防療法における MTX 後の Lv 投与に関して, 口内炎と aGVHD を outcome とした後方視研究を行なった. 118 例の同種移植患者を対象に, 全身 Lv 投与が行われた患者群(n=29)と非投与群(n=89)との間で比較を行なった. 移植後, MTX は 15, 又は $10\text{mg}/\text{m}^2$ (days 1), 10, 又は $7\text{mg}/\text{m}^2$ (days 3, 6, 11) で投与され, Lv は MTX と同量(1:1)を days 1, 3 は MTX 投与後 12 時間より 6 時間おきに 3 回, days 6 は MTX 投与後 24 時間より 6 時間おきに 3 回投与された. また, Lv 含嗽(13%Lv 液)を 1 日 4 回, days 1~7 に行なった. Lv 含嗽に関しては, 重篤な口内炎(grade \geq 3 NCI-CTCAE ver.3)のリスクが考慮された場合に主治医の判断により施行された. 患者背景として, Lv 群の 38%(11/29), コントロール群の 57%(51/89)で前処置強度を弱めた移植(RIST; reduced intensity stem cell transplantation)が行われ, Full 移植における骨髄破壊的前処置は TBI ベースに行われた. また, GVHD 予防目的の MTX は 15mg - 10mg - 10mg での投与が Lv 群 93%(27/29)であったのに対してコントロール群 51%(45/89)と有意にコントロール群で低かった. 一方で Lv 含嗽は Lv 群 86%(25/29)に対してコントロール群 39%(35/89)と Lv 群で有意に多くの患者が施行した.

aGVHD の重症度 (grade 2~4, 及び grade 3~4), 再発, 及び non-relapse mortality は両群間で有意な差は見られなかった. 全ての口内炎, 及び重篤な口内炎の発症率は Lv 投与群で有意に低かった (下記 Table2). 多変量解析において, 重篤な口内炎と 3 週間以上の好中球減少リスク (OR4.78 95CI 1.77-13.9), 及び Lv 全身投与と重篤な口内炎リスクの低下 (OR0.13 95CI 0.04-0.73) に有意な相関が見られた (下記 Table4). また, Lv 含嗽は単変量解析において重篤な口内炎リスクの低下との有意な関連が見られた. 更に, 対象患者全体での Lv 全身投与, 及び Lv 含嗽の有無と口内炎に関連した outcome との比較では, Lv 全身投与 and/or Lv 含嗽が, 口内炎に関連した QOL (麻薬性鎮痛薬の使用の減少, 経口摂取不能な期間の短縮) の改善に対して有意に良好な作用を示す事が確認された (下記 Table5).

Table 2 Incidence of oral mucositis

Total	Grades of oral mucositis				
	0	1	2	3	4
	27 (22.9%)	26 (22.0%)	28 (23.7%)	36 (30.5%)	1 (0.85%)
<i>Folinic acid administration</i>					
Yes (n=29)	12 (41.4%)	9 (31.0%)	5 (17.2%)	3 (10.3%)	0 (0.0%)
No (n=89)	15 (16.9%)	17 (19.1%)	23 (25.8%)	33 (37.1%)	1 (1.1%)

Table 4 Multivariate analysis of severe oral mucositis

	OR	95%CI	P-values
<i>Conditioning</i>			
VP/CY/TBI	2.42	0.86-6.99	0.095
Non-(VP/CY/TBI)	1		
<i>Duration of neutropenia (<500/μL)</i>			
≥ 21 days	4.78	1.77-13.9	0.0019
<21 days	1		
<i>Folinic acid administration</i>			
Yes	0.13	0.04-0.73	0.014
No	1		
<i>Folinic acid mouthwash</i>			
Yes	0.39	0.15-1.00	0.051
No	1		

Table 5 Effect of folinic acid administration and mouthwash

	Without folinic acid (n=54)	Folinic acid mouthwash without administration (n=35)	Folinic acid administration with or without mouthwash (n=29)
Severe oral mucositis (grade 3-4)	25 (46.3%)	9 (25.7%), P=0.053	3 (10.3%), P=0.0008
Use of opioid analgesics	32 (59.3%)	11 (31.4%), P=0.010	10 (34.5%), P=0.038
Duration of inability to eat (days; mean (range))	25.6 (0-53)	12.6 (0-55), P< 0.0001	8.5 (0-30), P< 0.0001
Duration of total parenteral nutrition (days; mean (range))	41.8 (0-272)	26.0 (0-96), P=0.054	31.6 (0-90), P=0.32

Lv 全身投与が行われた時期 (2006~2009 の調査期間に対して, Lv 投与は 2008~2009 に限られ, 2006~2007 は行われなかった), 患者背景における MTX 投与方法, 及び移植前処置の違いといった評価に関わるバイアスが伺えた. しかし, むしろ Lv 群で Full 移植が多く, MTX が有意に多量に投与されたにも関わらず, Lv 群で口内炎リスクが低かったことは Lv 投与の有用性を示唆する結果と考えられた. また, 長期の好中球減少期間と重篤な口内炎との間に相関が見られたことから, 口内炎リスクの低下が感染リスクの低下に寄与する可能性が示唆さ

れた。本報告は、わが国においてもLv投与が有用であることを示した。

③ 一方で, Robien 等(11)が行った 311 例の同種造血細胞移植後 CML 患者を対象とした後方視的研究では, Lv が不要であった患者における葉酸(FA)の有用性について, 米国での標準的摂取量である 400mcg/d を基準とし, 400mcg/d(N=166), それ以上(n=88), 又はそれ以下(n=57)の摂取量における口内炎(OMI; oral mucositis index), 生着率, aGVHD grade, 及び生存との関係を層別解析した。移植後, MTX は 15mg/m²(days 1), 10mg/m²(days 3, 6, 11) で投与された。評価は days 6~12(最も口内炎の grade が高い), 及び days 1~18 に行われた。

平均 OMI score, 生着, aGVHD, 及び生存に関わる全ての outcome に有意な差は見られなかった。

患者選択における Lv の使用基準が記載されておらず, また Lv 投与群との比較が行われていない為, Lv の投与意義は本研究では明らかでないが, 少なくとも移植後栄養療法における FA の摂取及びその増量は口内炎を含む RRT の改善に寄与せず, Lv の投与に意義があることが示唆された。

<海外における臨床試験等>

1) 上記①

<日本における臨床試験等>

1) 上記②

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) GVHD 後口腔粘膜障害に対する予防を目的とした overview, meta-analysis はない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation four edition (Frederick R Appelbaum et al.)には以下の記載がある。移植後 GVHD 予防の為の MTX に関連した有害作用には以下が多くみられる;造血障害、肝・腎機能障害、消化管粘膜毒性。MTX 投与後の Lv の有効性に関して、少数例での報告がなされ、Lv の使用は一般的に行われなかったが、MTX の毒性との間には関連が認められなかった。Lv は還元型葉酸を直接投与することで MTX による活性型葉酸の合成阻害に拮抗する。

<日本における教科書等>

1) 第 3 版 改訂新版 造血細胞移植マニュアルには以下の記載がある(小寺 良尚等); GVHD 予防の為の MTX 使用は粘膜障害の増悪因子になる。この予防策として、デンタルケアやアシクロビル投与、その他クライオセラピーやアロプリノール含嗽

が紹介されているが、Lvに関する記述は見られない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 成人造血細胞移植後患者に該当する資料はない。しかし、小児造血細胞移植患者においては、2000年に発表されたEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Paediatric Diseases (EBMT-WP PD)とthe International BFM Study Group – Subcommittee Bone Marrow Transplantation (IBFM-SG)がまとめたGVHD予防/治療に関する見解(12)では、以下の記載がある。

Administration of MTX

Dosage: It is commonly agreed that MTX should be administered at a dose of 10 mg/m². Also, most centres support the idea that, in cases where a paediatric patient is only at low risk of developing GVHD, he/she should either receive no MTX at all or just a very limited dose (ie on days +1, +3 and +6 after BMT). In cases of higher risk of GVHD, an additional dose of MTX on day +11 is given. All responding centres agreed to the use of folinic acid after administration of MTX, to avoid side-effects such as myelosuppression and mucosal damage. The accepted dosage for folinic acid is 15 mg/m²/day, given 24 h after MTX administration.

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血細胞移植学会のGVHD予防ガイドラインに以下の様に記載されている。

・ MTX

用法用量; 15mg/m²(day 1), 10mg/m²(day 3, 6, 11) が原法。

副作用; 口内炎, 肝障害, 骨髄抑制(末梢血回復遅延), 大球性貧血。Folinic acid(ロイコボリン)の投与は副作用防止に有効とされるが, 保険適応外。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 該当資料なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以上より, GVHD 予防目的の MTX 投与後に見られる口内炎や肝機能障害は同種移植後臨床経過に対して, 疼痛, 経口摂取の低下を主とした QOL の低下, 及び易感染性の増強の可能性を有する。また, 移植後転帰に重要な影響を与える他剤の使用に対して, 悪影響を及ぼす可能性も有している。Lv は 1 報の後方視的調査研究, 及び 1 報の historical control を対象群とした前向きコホート研究により, その口内炎予防効果が証明されており, また豪州におけるアンケート調査では, 移植施設の 67%(12/18 施設)で MTX 投与後に Lv が使用され, 44%(8/18)

はルチーンで使用されていた(13). よって, 要望する効能効果は妥当と考えられる. しかし, 統計学的検出力を元に症例数を算出した研究, 他施設, 無作為化の前向き比較試験は皆無であることから, これらのより高い科学的根拠に関する情報収集が必要である.

<要望用法・用量について>

- 1) MTX の pkpd, Lv 下における MTX 血中濃度, 及び前述した臨床試験の結果より, 以下,
移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目, 及び 11 日目に投与される MTX に対して, ロイコボリンとして MTX と同量(1:1)をそれぞれ, 1 日目, 3 日目には MTX 投与後 12 時間より 6 時間おきに 3 回, 及び 6 日目, 11 日目には MTX 投与後 24 時間より 6 時間おきに 3 回投与.
が妥当と考えられる.

<臨床的位置づけについて>

- 1) 前述した豪州におけるアンケート調査では, 移植施設の 67%(12/18 施設)で MTX 投与後に Lv が使用され, 44%(8/18)はルチーンで使用されていた. 豪州以外の欧米諸国, 及び国内における使用頻度は明らかでない. しかし, MTX 投与後の有害作用予防目的での Lv 投与は非腫瘍性疾患における臨床評価も含め, 有用性は十分にあると考えられる為, 要望する効能効果は妥当と考えられる. しかし, 統計学的検出力を元に症例数を算出した研究, 他施設, 無作為化の前向き比較試験は皆無であることから, これらのより高い科学的根拠に関する情報収集が必要である.

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 統計学的検出力を元に症例数を算出した研究, 他施設, 無作為化した前向き比較試験

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- (1) Sadee. Antineoplastic Agents: High-Dose Methotrexate and Citrovorum Factor Rescue. Therapeutic Drug Monitoring 1980;2(2):177-185
- (2) Grim et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methotrexate in Non-Neoplastic Diseases. Clinical Pharmacokinetics 2003;42(2):139-151
- (3) Cuttler et al. Mucositis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study of Methotrexate- and

Non-Methotrexate-Containing Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:383-388

(4) Mattson et al. Oral and nutritional status in allogeneic marrow recipients treated with T-cell depletion or cyclosporine combined with methotrexate to prevent graft-versus-host disease. *ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL* 1992;74:34-40

(5) Storb et al. Should Methotrexate plus Calcineurin Inhibitors Be Considered Standard of Care for Prophylaxis of acute Graft-versus-Host Disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S18-S27

(6) Ram et al. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:643–653

(7) Prey et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 2009;160:622–628

(8) Morgan et al. The Effect of Folic Acid Supplements on Purine Metabolism in Methotrexate-Treated Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(10):3104-3111

(9) Nevill et al. Influence of post-methotrexate folinic acid rescue on regimen-related toxicity and graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1992;9:349-354

(10) Sugita et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; :1-7

(11) Robien et al. Folic acid supplementation during methotrexate immunosuppression is not associated with early toxicity, risk of acute graft-versus-host disease or relapse following hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:687–692

(12) Bhurani et al. Folinic acid administration following MTX as prophylaxis for GVHD in allogeneic HSCT centres in Australia and New Zealand. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:547–550

(13) Peters et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26:405–411